

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

DEPARTAMENTUL ȘTIINȚE MEDICALE
DISCIPLINA OBSTETRICĂ GINECOLOGIE

Teză de doctorat

EXAMINAREA ECOGRAFICĂ A FOSEI POSTERIOARE LA 11-14 SĂPTĂMÂNI DE SARCINĂ- ROLUL ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL ANOMALIILOR DE TUB NEURAL

REZUMAT

Conducător științific: Profesor Universitar Doctor Gheorghe Peltecu

Doctorand: Ana-Maria Vayna



BUCUREȘTI 2018

REZUMAT

În contextul prezent al existenței unui test de screening cu performanță ridicată în diagnosticul anomaliilor cromozomiale majore (testarea ADN-ului liber celular din sangele matern)¹, excluderea defectelor structurale fetale majore precoce în sarcină reprezintă un scop major al conduitei moderne prenatale. Diagnosticul precoce antenatal al spinei bifide deschise (SBD) reprezintă unul din dezideratele majore ale obstetricii moderne, astfel că screening-ul prenatal al SBD trebuie să se realizeze în cadrul examinării ecografice de rutină de la 11-14 săptămâni. Studii recente arată ca în momentul examinării ecografice din primul trimestru sunt deja semn ale hernierii stucturilor fosei posterioare ce sunt reprezentate de obliterarea sau lipsa vizulizării ventriculului IV și a cisternei magna²⁻⁴.

Ca urmare a îmbunătățirii rezoluției imaginilor ecografice din ultimii ani, la 11-14 săptămâni sarcină putem examina ecografic în detaliu anatomia fetală și diagnostica anomaliilor structurale majore ce sunt incompatibile cu viața sau asociate unor dizabilități majore. Avantajul diagnosticării precoce a acestor anomalii este faptul că părinții beneficiază de consiliere multidisciplinară și au la dispoziție timpul necesar pentru a decide dacă doresc continuarea sau întreruperea evoluției sarcinii. Mai mult, în cazul defectelor structurale ce pot fi corectate chirurgical conduita prenatală și postnatală este stabilită din timp util de echipa multidisciplinară. În cazurile ce prezintă indicație pentru testare invazivă, prezența unei anomalii structurale impune analiza genetică detaliată prin microarray sau testare genetică mai avansată de tip Next-Generation⁵. Dezavantajul diagnosticului precoce la 11-14 SG este acela că uneori consilierea este dificilă, cuplul optând în majoritatea cazurilor pentru întreruperea sarcinii înainte de a avea un diagnostic final și o consiliere completă asupra prognosticului⁶⁻⁸.

Obiectivele studiului nostru au fost:

- (1) Evaluarea performanței protocolului de examinare instituțional în diagnosticul anomaliilor structurale majore inclusiv a defectelor de tub neural la 11-14 săptămâni în cadrul unei populații neselectate.

(2) Descrierea aspectului normal al fosei cerebrale posterioare la 11-14 săptămâni în populația noastră și evaluarea performanței examinării fosei posterioare în diagnosticul defectelor de tub neural.

Cele două obiective au fost îndeplinite prin realizarea a două studii.

Studiul I

În cadrul departamentului nostru, începând cu anul 2009 am folosit sistematic testul de screening combinat introdus de Fundația de Medicină Fetală (FMF) pentru a evalua riscul pentru trisomia 21 și alte aneuploidii frecvente, la 11-14 săptămâni de sarcină.

În cadrul bazei de date electronice a centrului s-au stocat datele demografice materne, istoricul medical, rezultatele evaluării ecografice și rezultatele testelor biochimice. Scopurile evaluării ecografice la 11-14 SG au fost: stabilirea vârstei gestaționale prin măsurarea lungimii craniocaudale, măsurarea frecvenței cardiace fetale și a translucenței nucale (TN), diagnosticul sarcinilor multiple și stabilirea corionicității, și diagnosticul anomaliilor structurale majore folosind un protocol de examinare detaliată a anatomiei fetale. Evaluarea markerilor adiționali (osul nazal, fluxul la nivelul valvei tricuspide, fluxul la nivelul ductului venos) este recomandată, dar nu obligatorie în cadrul protocolului nostru⁶.

Examinările ecografice au fost efectuate de către unul din cei 8 specialiști de medicină fetală cu competență FMF în evaluarea ecografică la 11-14 SG. S-au utilizat aparate Voluson 730 Pro sau Expert și Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Austria). Examinările s-au realizat transabdominal în majoritatea cazurilor, folosind sonde curb-liniare de 3-7,5 MHz sau 2-8 MHz. În cazuri selecționate (indice de masă corporală crescut, fibromatoză uterină, uter retrovers etc), s-a folosit examinarea transvaginală (sonde de 3-9 MHz sau 4-9MHz) sau examinarea combinată. Pentru evaluarea ecografică au fost alocate în medie 30 minute. În cazurile în care evaluarea nu a fost completă în acest interval, s-a continuat examinarea după o scurtă pauză, respectând principiul ALARA (As Low as Reasonable Achievable)⁴. În toate cazurile s-au stocat imagini bidimensionale (2D), iar în cazurile în care s-au suspectat anomalii fetale, au fost stocate clipuri 2D, volume 3D sau imagini 3D de tip rendering.

Pentru evaluarea morfologiei fetale la 11-14 săptămâni am folosit un protocol bazat pe principiile examinării anatomie fetale din trimestrul al doilea^{6,8}. Am folosit examinarea prin secțiuni paralele transversale, secțiuni longitudinale și coronale. Întotdeauna, examinarea ecografică a debutat cu o evaluare de ansamblu cu rolul de a stabili poziția și orientarea fetală, examinarea extremităților craniale și caudale în momentul măsurării LCC⁶.

Examinarea craniului și a structurilor cerebrale fetale 11-14 săptămâni s-a realizat folosind secțiunea transversală la nivelul plexurilor coroide. Am evaluat forma craniului, linia mediană, integritatea cutiei craniene, ventriculii laterali și forma plexurilor coroide. Începând cu anul 2012, am introdus în protocolul evaluarea fosei cerebrale posterioare în secțiunea medio-sagitală a profilului fetal ce presupune măsurarea diametrelor structurilor componente: punte (brain stem-BS), ventricul IV (translucenț intracraniană), cisterna magna. Am măsurat distanța de la margine posterioară a punții la osul occipital (brain stem to occipital bone -BSOB) și am calculat raportul BS/BSOB⁶.

Examinarea cordului fetal la 11-14 săptămâni s-a bazat pe principiile examinării din trimestrul al doilea⁸⁻¹², protocolul fiind aplicat întregii cohorte. Am utilizat examinarea transabdominală în majoritatea cazurilor, abordarea tranvaginală fiind modul de examinare complementar în situațiile cu evaluare transabdominală nesatisfacatoare. Am început întotdeauna cu evaluarea poziției și orientării fetale pentru stabilirea situsului visceral. Am evaluat imaginea de 4-camere și tracturile de ejecție prin examinare bidimensională și apoi folosind examinarea Doppler color⁶. Examinarea s-a realizat în plan transversal, începând de la secțiunea abdomenului superior până la nivelul arcului aortic (transverse sweep). În secțiunea de 4-camere (apicală și/ sau laterală) am evaluat dimensiunea, poziția și orientarea cardiacă, dimensiunile atriilor și ventriculilor, crucea cardiacă, poziția valvelor atrio-ventriculare. Am evaluat umplerea ventriculară prin examinare Doppler color cu PRF (pulse repetition frequency) de 4-5 kHz. Tracturile de ejecție și imaginea de 3-vase s-au examinat în modul B și Doppler color. Pentru identificarea traiectului arterei subclavii drepte am folosit un PRF redus, de 1,3 kHz la nivelul arcului aortic transversal⁶.

În cadrul aceleași examinări am calculat riscul pentru anomaliile cromozomiale comune folosind algoritmul FMF¹³ ce combină caracteristicile materne (vârstă, origine etnică, greutate, istoric obstetrical etc.) cu markerii ecografici (grosimea translucenței nucale, frecvența cardiacă fetală, osul

nazal, fluxul la nivelul ductului venos și valvei tricuspide) cu markerii biochimici materni (β -hCG-și PAPP-A).

Explicarea rezultatelor și consilierea pacientelor s-a realizat imediat după examinarea ecografică cu prezentarea opțiunilor disponibile: urmărire ecografică, testare invazivă prin biopsie de vilozități coriale sau testarea ADN-ului liber celular din sângele matern (începând din 2015). Riscul pentru aneuploidii a fost considerat crescut când la examinarea ecografică s-au identificat: defect de sept atrioventricular, holoproencefalie, omfalocel, megavezică, sau hernie diafragmatică^{14,15}.

Un risc calculat de 1 la 100 sau mai mare a fost considerat crescut, în această situație oferindu-se testare invazivă (biopsie de vilozități coriale sau amniocenteză), explicându-se totodată și riscurile asociate procedurilor invazive^{16,17}.

Examinarea ecografică a morfologie fetale în trimestrul al doilea a fost oferită întregii populații evaluate în departamentul nostru în trimestrul întâi. Evaluarea s-a realizat între săptămânile 20-24, folosind protocolul ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology)⁸, datele obținute fiind stocate în baza de date electronică a departamentului. Am inclus în studiu toate defectele structurale majore diagnosticate prenatal prin examinare ultrasonografică, postnatal prin evaluarea nou-nascutului, sau prin examinarea anatomo-patologică postmortem. Am inclus în analiza noastră și cazurile diagnosticate cu aneuploidii ce au prezentat defecte structurale⁶.

Am definit anomaliile structurale ca fiind majore acele anomalii ce sunt incompatibile cu viața sau sunt asociate cu handicap major. O asociere dintre 2 sau mai multe anomalii structurale a fost considerată un caz cu anomalii structurale multiple⁶.

Cazurile avorturilor spontane sau întreruperilor de sarcină precoce la care examinarea anatomopatologică nu a fost posibilă, dar la care am avut imagini ultrasonografice clare pentru un anumit defect structural, au fost considerate diagnosticate corect în primul trimestru⁶.

Cazurile de higroma chistică nu au fost incluse în analiză, neconsiderând higroma un defect structural în sine, aceste cazuri fiind incluse în cazurile cu translucența nucală crescută. Am exclus din studiul nostru ventriculomegalia borderline sau moderată izolată (diametrul cornului posterior al ventriculului laterali < 15mm), prognosticul în aceste cazuri fiind similar populației generale. Am mai exclus cazurile de hidronfroză ușoară/moderată (cu diametrul antero-posterior al

pelvisului renal de 6-15 mm), cazurile necomplicate de rinichi pelvin sau rinichi unic, consecințele postnatale în aceste cazuri fiind minore⁶.

În cazurile cu anomalii structurale fetale, pacientele au fost consiliate asupra prognosticului și opțiunilor disponibile de către o echipă multidisciplinară ce a inclus specialist în medicină fetală, obstetrician, genetician, neonatolog, chirurg pediatru. Informațiile privind rezultatul sarcinii au fost obținute din baza de date neonatală a spitalului (87,5% din cazuri) sau direct de la pacienți. Fătul/nou-nascutul a fost considerat normal dacă până în momentul externării nu a fost diagnosticată nicio anomalie structurală⁶.

În perioada Octombrie 2009- Decembrie 2016 în cadrul Departamentului de Medicină Fetală al Spitalului Filantropia a fost examinată o populație neselectată de 7480 gravide cu 7576 de feți. Lotul a cuprins 96 de cazuri de sarcini multiple. Rezultatul sarcinilor a fost obținut în 80,8% din cazuri (6045 gravide/6114 feți)³⁶. Vârsta maternă a fost cuprinsă între 16 și 45 ani (mediana de 29.62 ani), indicele de masă corporală mediu a fost de 22,32 (interval 15-45) kg/m². Lungimea cranio-caudală a fost între 45,1 și 84 mm (mediana de 65,45 mm). Modul de concepție a fost spontan în 95% din cazuri, iar 97 % din gravide au aparținut rasei albe^{6,7}.

Lotul a cuprins 42 de sarcini cu anomalii cromozomiale majore, indicând o prevalență de 0,69%. Dintre acestea, 41 au fost diagnosticate prenatal (37 cazuri în trimestrul I, 4 cazuri în trimestrul II) și un caz postnatal.

Prevalența defectelor structurale majore a fost de 1,89% (116 din 6114 feți). Au fost 116 feți cu anomalii structurale majore. Dintre aceștia, au fost 111 cazuri cu anomalii structurale izolate și 5 cazuri cu anomalii structurale multiple. Două dintre cazurile cu defecte structurale izolate au provenit din cadrul sarcinilor gemelare, în ambele cazuri fiind vorba de un singur geamăn cu anomalie structurală, celălalt fiind normal, ambele cazuri fiind diagnosticate în primul trimestru. Rata de detecție (RD) prenatală a defectelor structurale majore a fost de 95,6%. La 11-14 săptămâni au fost diagnosticate 79% (92 din 116). În trimestrul al doilea au fost diagnosticate 19 cazuri (16,4%). Postnatal au fost detectate 5 cazuri: 1 caz de sindrom Goldenhar, 1 caz de hernie lombară congenitală, 1 caz de oligodactilie (agenezia unilaterală a policelui) și 2 cazuri cu defect cardiac congenital (defect de sept ventricular, coarctatație de aortă). Anomalii genetice au fost identificate în 29,6% (27 din 92) din feții cu defecte structurale diagnosticate în trimestrul întâi⁶.

În 35% (41 din 116) din feții cu anomalii structurale majore, grosimea translučenței nucale (TN) a fost peste percentila a 95-a, dintre acestea, 95% au fost diagnosticate la 11-14 săptămâni. Din grupul anomaliilor structurale asociate cu TN normală, 70% au fost detectate în trimestrul întâi. Din categoria feților cu defete structurale diagnosticate la 11-14 săptămâni, 57% reprezintă feți cu TN normală⁶.

Anomaliile Sistemului Nervos Central. În grupul studiat am diagnosticat la 11-14 săptămâni toate cazurile de acranie/anencefalie (10 din 10), toate cazurile de holoprocencefalie alobară (7 din 7) și toate cazurile de encefalocel (2 din 2). Rata de detecție a spinei bifida deschise a fost de 67% (2 cazuri din 3) în primul trimestru de sarcină. Cele două cazuri au fost diagnosticate în cadrul sarcinilor examinate începând cu 2012, când am introdus în protocol examinarea fosei cerebrale posterioare. Prin evaluarea fosei cerebrale posterioare am suspectat un caz de malformație Dandy-Walker, ce a fost confirmată la examinarea de la 18 săptămâni. Agenesia sacrală a fost diagnosticată în 50% din cazuri (1 din 2). A fost un singur caz de agenezie a corpului calos, diagnosticat în trimestrul II⁶.

Anomaliile faciale. La 11-14 săptămâni am diagnosticat 50% din anomaliile faciale (2 din 4). Despicăturile labio-palatine au fost diagnosticate în 67% din cazuri (2 din 3). Un făt cu defect izolat de palat anterior a fost diagnosticat în trimestrul II, iar un făt cu sindrom Goldenhar a fost diagnosticat postnatal⁶.

Anomaliile toracice. În primul trimestru am identificat 67% (2 din 3) din cazurile cu hernie diafragmatică congenitală izolată. Unul dintre cazuri s-a prezentat la 12 săptămâni cu un chist hepatic izolat. La 19 săptămâni s-a observat resorbția chistului, hernia diafragmatică dreaptă devenind astfel evidentă. Am inclus acest caz în categoria anomaliilor diagnosticate în primul trimestru, chistul hepatic fiind probabil o manifestare precoce a hernie diafragmatice congenitale drepte³

Defectele cardiace congenitale

În populația studiată prevalența defectelor cardiace congenitale a fost de 5.7 la 1000 de nașteri. Au fost 35 de cazuri cu defecte cardiace majore. Rata de detecție prenatală a fost de 94,2%, dintre acestea, 74,2% (26 cazuri) au fost identificate în primul trimestru, 20% (7 cazuri) în trimestrul II. Doua cazuri au fost diagnosticate postnatal- 1 caz de coarctăție de aortă și 1 caz de defect de sept

ventricular simptomatic⁶ În primul trimestru rata de detecție a variat de la 100% pentru trunchiul arterial comun (2 din 2), defect de sept atrioventricular (4 din 4), tract dublu de ejecție din ventriculul drept (DORV) (2 din 2) și izomerism atrial drept (1 din 1), la 78% pentru coarctăție de aortă/hipoplazie de cord stâng (7 din 9), 75% pentru arcul aortic drept (3 din 4), 62,5 % pentru Tetralogia Fallot (5 din 8), și 25% din cazurile cu defect de sept ventricular (1 din 4).⁶

Anomaliile peretelui abdominal. În cursul evaluării ecografice de la 11-14 SG am identificat toate cazurile cu defecte structurale abdominale: omfalocel (6 cazuri), gastroschizis (6 cazuri) și anomalii de ax fetal (3 cazuri)⁶.

Anomaliile aparatului urinar. Rata de detecție a anomaliilor aparatului reno-urinar a fost de 64%. Am diagnosticat toate cazurile de cloacă persistentă (1 din 1) și megavezică (6 din 6) la 11-14 săptămâni. Agenezia renală bilaterală (2 din 2), rinichii polichistici din cadrul bolii renale polichistice autozomal recesive (1 din 1) și rinichii multichistici bilaterali (1 din 1) nu au fost identificați în primul trimestru.⁶

Anomaliile scheletice. La 11-14 săptămâni am diagnosticat 71% din anomaliile scheletice majore. Am identificat toate cazurile de aplazie-hipoplazie a radiusului (3 din 3), 67% din displaziile scheletice letale (2 din 3), 75% din cazurile de anomalii ale degetelor (3 din 4), și 50% din defectele reducționale transverse ale membrelor (1 din 2). Un caz de absență congenitală unilaterală a policelui a fost diagnosticat postnatal.⁶

Malformațiile multiple și tumorile fetale. Toate cazurile de malformații multiple (5 din 5) și toate cazurile de teratoame sacrococcigiene (2 din 2) au fost diagnosticate la 11-14 săptămâni de sarcină³⁶.

Conform datelor publicate, acesta este primul studiu din România ce a evaluat utilitatea unui protocol de examinare ecografică al morfologiei fetale în primul trimestru de sarcină⁶. Cunoașterea performanței diagnosticului ultrasonografic al anomaliilor structurale fetale în primul trimestru de sarcină prezintă o importanță deosebită atât din punct de vedere clinic dar și din punct de vedere al stabilirii unor conduite în cadrul sistemului de sănătate public.

În populația noastră prevalența defectelor structurale majore a fost de 1,89% (116 din 6114). La 11-14 săptămâni am diagnosticat 79% (92 din 116) din totalul malformațiilor structurale. Nu am

exclus cazurile asociate cu anomalii cromozomiale (27 din 92, reprezentând 29,6%), întrucât defectele structurale au reprezentat indicii importante în stabilirea diagnosticului genetic⁶.

În 35% (41 din 116) din cazuri translucența nucală a fost peste percentila a 95-a. Din acestea, 95% au fost diagnosticate în cadrul evaluării din trimestrul I. În cadrul grupului cu TN normală, 70% din cazuri au fost diagnosticate în trimestrul I. Din totalul anomaliilor detectate în primul trimestru, 57% au avut TN normală.

Potrivit studiului lui Syngelaki¹⁸, anomaliile precum acranie, holoprozencefalie alobară, gastroshizis, omfalocel, megavezică și anomalii de ax fetal, fac parte din categoria defectelor ce trebuie diagnosticate întotdeauna în primul trimestru. În populația noastră, au fost 38 astfel de cazuri, reprezentând 42% din totalul defectelor structurale, toate acestea fiind detectate la 11-14 SG. Restul de 54 de anomalii structurale (58%) diagnosticate în această perioadă, fac parte din categoria defectelor structurale ce pot fi identificate în primul trimestru prin examinarea detaliată a anatomiei fetale sau prin evaluarea unor semne indirecte, cum ar fi examinarea structurilor fosei posterioare în diagnosticul precoce al spinei bifide deschise⁶.

Am diagnosticat toate cazurile cu defecte ale peretelui abdominal, aceste anomalii fiind considerate în general ușor detectabile. În cadrul studiului nostru, rata de detecție a anomaliilor SNC a fost de 88 % datorită examinării în mod sistematic a fosei cerebrale posterioare prin evaluarea raportului BS/BSOB. Populația noastră a cuprins un caz cu anomalie Dandy-Walker ce a fost suspectat prin examinarea structurilor fosei posterioare și evaluarea raportului BS/BSOB în primul trimestru. În studiul nostru, evaluarea fosei posterioare nu a crescut durata examinării, aceasta fiind realizată în aceeași secțiune de măsurare a translucenței nucale.

Rezultatele studiului nostru arată că examinarea sistematică a cordului fetal crește semnificativ rata de detecție a anomaliilor structurale cardiace în primul trimestru, fără creșterea semnificativă a timpului de examinare, examinarea realizându-se în aceeași incidență de evaluare a fluxului tricuspidian. Dacă excludem defectele de sept ventricular, rata de detecție a anomaliilor cardiace la 11-14 săptămâni este de 81%. Translucența nucală a fost crescută în 11 din cele 26 de cazuri diagnosticate la această vârstă⁶. Din cele 35 de cazuri cu anomalii cardiace întâlnite în grupul nostru, 13 au fost asociate cu anomalii cromozomiale sau sindroame genetice, iar dintre acestea 12 fac parte din categoria celor diagnosticate în trimestrul I.

În ceea ce privește anomaliile scheletice, datele noastre arată ca displaziile scheletice letale pot fi diagnosticate sau suspectate în trimestrul întâi. Rata detecției defectelor reduționale ale membrelor poate fi îmbunătățită printr-o respectarea mai riguroasă a protocolului de examinare⁶.

Anomaliile renourinare pot fi împărțite în 2 categorii: din prima categorie fac parte anomaliile ce pot fi întotdeauna diagnosticate în primul trimestru, cum ar fi megavezica, iar a doua categorie cuprinde anomalii ce sunt mai degrabă diagnosticate în trimestrul II, cum ar fi hidronefroza¹⁸. În opinia noastră, agenezia renală bilaterală este o anomalie letală ce teoretic ar putea fi diagnosticată în primul trimestru, dar în aproape toate cazurile ea este detectată în trimestrul II.⁶

Rezultatele studiului nostru arată că prin folosirea unui protocol de examinare ecografică sistematică și detaliată, cea mai mare parte din anomaliile structurale majore pot fi ușor diagnosticate la 11-14 săptămâni de sarcină, așa cum au arătat și alte publicații¹⁹. Am obținut aceste rezultate datorită faptului ca examinările au fost realizate de specialiști în medicină fetală, având la dispoziție un echipament de înaltă performanță, acești factori putând fi considerați limitările studiului nostru. Confirmarea clinică sau anatomo-patologică a fost posibilă în 78% din totalul cazurilor cu anomalii structurale diagnosticate prenatal, ceea ce reprezintă o altă limitare a studiului. Confirmarea diagnosticului ecografic din primul trimestru prin evaluare ecografică în trimestrul al doilea, sau prin examinarea postmortem sau postnatală în restul cazurilor, nu a fost posibilă din cauza întreruperii sarcinii în cursul trimestrului întâi. Examinarea patologică a produșilor de concepție este dificilă în mod particular în cazul anomaliilor cardiace sau intracraniene.⁶ Diagnosticul a fost confirmat clinic sau anatomo-patologic în 75% (6 cazuri) din sarcinile cu anomalii cardiace diagnosticate în primul trimestru ce au continuat evoluția după 14 SG. În cazul celor ce au întrerupt sarcina înainte de 14 săptămâni nu am avut confirmarea anomaliei cardiace postmortem (69%-18 cazuri din care doar 5 au fost asociate cu anomalii genetice).⁶ Cu toate acestea, avantajele diagnosticului precoce al anomaliilor structurale în primul trimestru depășesc dezavantajele, părinții putând fi reasigurați cu un grad înalt de încredere încă de la debutul sarcinii în cazurile cu rezultate negative pentru malformații majore fetale. În cazurile cu rezultate pozitive, o conduită rațională poate fi stabilită încă de la început, bazându-ne pe diagnosticul din primul trimestru.⁶

STUDIUL II

Ne-am propus să descriem aspectul normal al structurilor fosei cerebrale posterioare 11-14 săptămâni în cadrul populației noastre și să investigăm performanța examinării fosei posterioare la această vârstă în diagnosticul precoce al defectelor de tub neural (spina bifida și encefalocel).

Componentele fosei posterioare cerebrale pot fi identificate și examinate în primul trimestru în aceeași secțiune medio-sagitală în care se măsoară translucența nucală² (Figura 1).

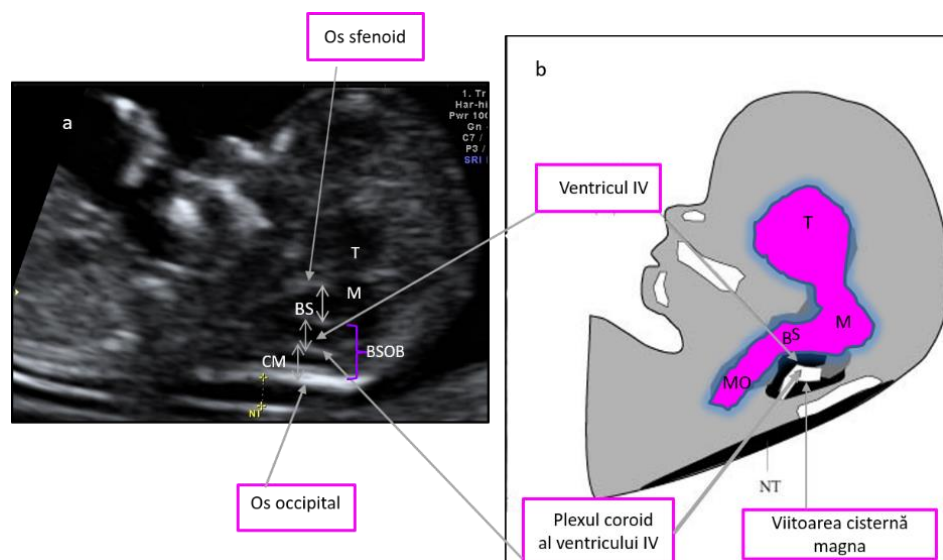


Figura 1. Secțiune medio-sagitală ce evidențiază aspectul normal al fosei posterioare la 11-14 săptămâni și măsurarea structurilor anatomice; (a- aspect ecografic, b-diagramă); T, talamus; M, mezencefal; BS, brain stem (viitoarea punte); MO, medulla oblongata (bulb rahidian); CM, cisterna magna; BSOB, distanța de la BS la osul occipital; adaptată după Chaoui et al. 2009².

În spina bifida deschisă, ca urmare a pierderii de lichid cerebro-spinal are loc o deplasare posterioară și caudală a structurilor fosei posterioare aspect ce poate fi identificat cu ușurința în trimestrul II. Date recente arată că modificări ale fosei posterioare, cu obliterarea complexului ventricul IV -cisterna magna, se pot vizualiza încă din trimestrul I².

Pentru a descrie aspectul normal al fosei cerebrale posterioare am inclus în studiu 501 sarcini consecutive cu feți normali din punct de vedere structural și genetic ce au fost examinate prospectiv, conform protocolului instituțional³⁶ în cadrul evaluării de trimestrul I în perioada 2013-

2014. Acest lot a constituit grupul control al studiului. Sarcinile au fost reevaluate în trimestrul al doilea și s-au soldat cu naștere de feți vii, sănătoși, fără anomalii structurale.

Am selectat din baza de date a spitalului cazurile cu spina bifida deschisă și encefalocel, dar și alte anomalii ale sistemului nervos central ce au avut o evaluare ecografică în departamentul nostru la 11-14 săptămâni în perioada ianuarie 2012- mai 2018. Au fost incluse atât cazurile izolate de defecte de tub neural cât și cele asociate cu alte anomalii structurale sau genetice. Cunoscută fiind asocierea dintre anomaliile de tub neural și defecte cromozomiale precum trisomiile 13, 18 sau triploidiiile am decis să includem în lotul nostru și sarcinile cu aceste anomalii cromozomiale diagnosticate prenatal sau postnatal în clinica noastră în aceeași perioadă, și care au avut o examinare ecografică la 11-14 săptămâni în departamentul nostru. Acest lot cuprins 36 cazuri. Examinarea fosei posterioare s-a realizat în secțiune medio-sagitală a profilului fetal folosind un protocol adaptat după Chaoui și colaboratorii². Am identificat și măsurat următoarele structuri (Figura 2):

- ✓ Viitoarea punte a trunchiului cerebral (brain stem -BS) - arie hipocogenă delimitată de porțiunea posterioară a osului sfenoid (linia 1) și de marginea anterioară a ventriculului IV (linia 2), diametrul BS fiind verticala dintre cele 2 linii.
- ✓ Ventriculul IV (V IV) sau translucența intracraniană- arie hipocogenă situată între marginea posterioară a BS și plexul coroid al ventriculului IV (linia 3)
- ✓ Cisterna magna (CM)- arie hipocogenă situată între plexul coroid al ventriculului IV și marginea anterioară a osului occipital (lina 4).

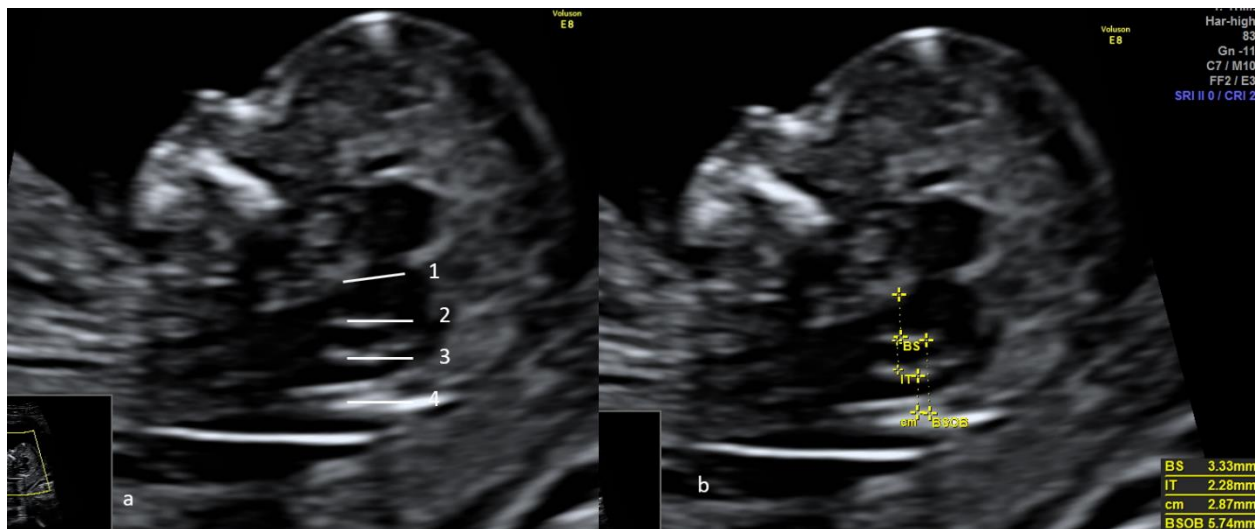


Figura 2 . Secțiune medio-sagitală la 12-13 săptămâni ce evidențiază fosa posterioară. (a) linia 1, marginea posterioară a osului sfenoid; linia 2, marginea anterioară a ventriculului IV; linia 3, plexul coroid al ventriculului IV; linia 4, marginea anterioară a osului occipital; (b) BS, punte sau brain stem; IT, translucența intracraniană sau ventricul IV; cm, cisterna magna; BSOB, distanța de la punte la osul occipital (colecție personală).

Distanța BSOB s-a măsurat între marginea posterioară între limita anterioară a ventriculului IV și marginea anterioară a osului occipital. Măsurătorile s-au realizat în cazul fiecărui paramentru pe baza principiului măsurării translucențe nucleare, plasând cursorul pe marginile structurii măsurate (“on-to on”).

Înainte de implementarea acestor măsurători în protocolul nostru, operatorii au urmat o sesiune de pregătire, realizându-se ulterior analiza diferențelor de măsurători inter- și intra-observator, acestea fiind ne semnificative.

S-au utilizat aparate Voluson 730 Pro sau Expert și Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Austria). În majoritatea cazurilor examinarea s-a realizat transabdominal, folosind sonde curb-liniare de 3-7,5 MHz sau 2-8 MHz. În cazuri selecționate s-a folosit examinarea transvaginală (sonde de 3-9 MHz sau 4-9MHz) sau examinarea combinată. Pentru evaluarea ecografică au fost alocate în medie 30 minute³⁶. În cazurile cu suspiciune de spina bifida la care defectul spinal nu s-a vizualizat, examinarea s-a repetat la la 16-17 săptămâni.

Anomaliile de tub neural au fost confirmate prin examinări ecografice în trimestrul a doilea, prin evaluare postnatală sau examen anatomopatologic post-mortem. În cazuri precum malformația Dandy-Walker, pentru confirmarea prenatală a diagnosticului s-a realizat examinare prin rezonanță magnetică nucleară fetală. Toate anomaliile genetice au fost confirmate prin testare genetică prenatală (biopsie de vilozități coriale sau amniocenteză) sau testare postnatală.

Grupul control, a cuprins 501 sarcini unice, evaluarea completă a fosei posterioare fiind posibilă în toate cazurile, prin identificarea și măsurarea celor 3 diametre (BS, V IV, CM). În toate cazurile s-a măsurat distanța BSOB și raportul BS/BSOB.

Vârsta gravidelor a fost cuprinsă între 15 și 43 ani (mediana 29,9 ani) în momentul examinării din primul trimestru. Lungimea cranio-caudală a variat în intervalul 45,2-84 mm (mediana 67,7 mm).

Între săptămânile 11-14 a fost, valorile diametrului BS a avut valori cuprinse între 3,96 -1,98 mm (mediana 2,7 mm). Ventriculului IV a avut valori cuprinse între 1,6 mm și 3,5 mm (mediana 2,4 mm), cistena magna între a cisternei magna între 1 si 3,9 (mediana 2,13 mm). Diametrul BSOB s-a situat între 3,1mm și 7,3 mm (mediana 5,2 mm), iar valoarea raportului BS/BSOB a fost subunitară, cuprinsă între 0,49 și 75 (mediana 0,53).

Graficele din figura 3 ilustrează relația dintre LCC și variabilele BS, V IV, CM, BSOB, aceasta fiind una pozitivă, valoarea celor 4 diametre crescând cu LCC. Cu toate acestea, relația nu este perfect liniară, mai ales în cazul diametrul BS, unde observăm o relație mai degrabă quadratică: există un punct de inflexiune la nivelul LCC de 60 mm, până în acest punct valorile BS sunt constante, iar ulterior aceste cresc semnificativ.

Relația între LCC și raportul BS/BSOB este una negativă, valoarea raportului scăzând cu LCC (Figura 4). Acest aspect poate fi explicat prin faptul că deși ambele variabile, BS și BSOB cresc cu LCC, gradul de creștere al diametrului BSOB este mai mare.

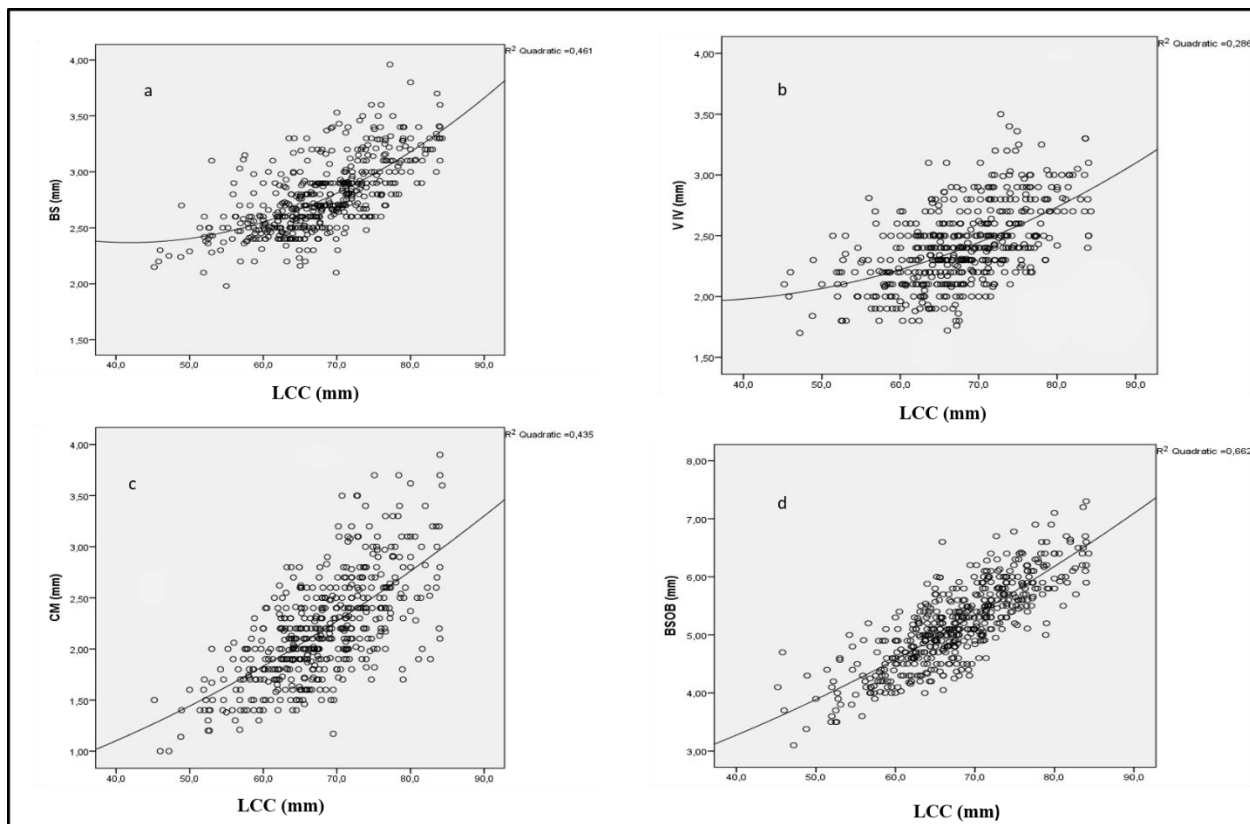


Figura 3. Grafice ce ilustrează distribuția BS (a), V IV (b), CM(c), BSOB (d) în funcție de variația LCC în lotul control.

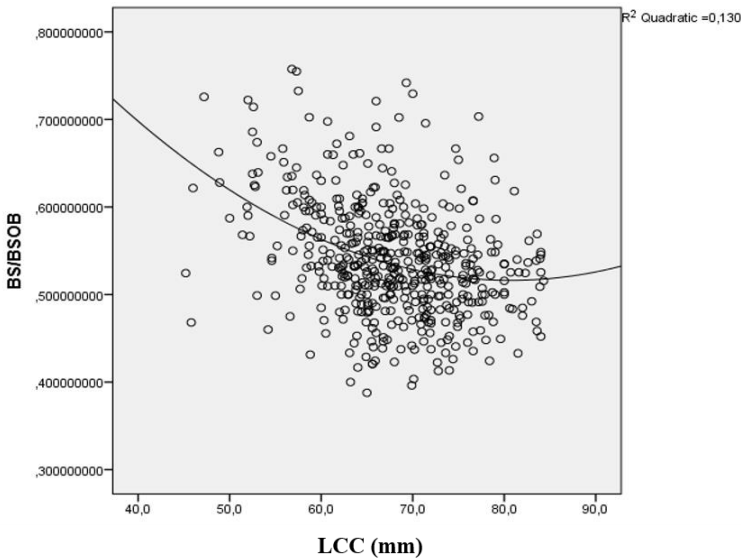


Figura 4 Distribuția raportului BS/BSOB în funcție de variația lungimii cranio-caudale (LCC) în grupul control.

Coeficientul de corelație Pearson arată că cele mai puternice corelații ale LCC sunt înregistrate în raport cu diametrul BSOB ($P=0,813^{**}$), BS ($P=0,665^{**}$) și CM ($P=0,658^{**}$). Corelații moderate ale LCC există în raport cu ventricul IV ($P=0,529^{**}$) și raportul BS/BSOB ($P=0,336^{**}$). Aceste corelații sunt semnificative statistic așa cum arată valoarea p sau Sig-(2Tailed) mai mică de 0,01.

Regresia liniară simplă arată cu mai multă precizie relațiile între LCC și variabilele analizate. Variabila independentă (predictor) a fost LCC, iar pragurile de semnificație statistică folosite au fost: $p^{***} < 0.001$, $p^{**} < 0.01$, $p^* < 0.05$. Variația LCC a influențat semnificativ diametrele BSOB (coeficient $R^2=0,66$) și BS (coeficient $R^2=0,44$). Astfel, fiecare milimetru de schimbare a LCC produce o schimbare de 0,078 mm în cazul BSOB, și de 0,028 mm în cazul BS.

În grupul cu patologie a tubului neural/patologie genetică au fost analizate 36 cazuri provenite atât din cadrul populației neselectate ce s-a prezentat pentru screening-ul de trimestrul I, cât și din rândul gravidelor prezentate în clinica noastră pentru a doua opinie. Vârsta a fost cuprinsă între 19 și 41 ani (valoarea mediană 31 ani). Lungimea cranio-caudală a variat între 45 și 79 mm (cu valoarea medianei de 62,5 mm). Au fost 34 cazuri ce au provenit din sarcini unice, iar 2 cazuri din sarcini gemelare cu feți discordanți pentru anomalie. Grupul a cuprins 11 sarcini cu defecte deschise de tub neural, 2 cazuri cu malformație Dandy-Walker, 2 cazuri cu spina bifida închisă, 2 cazuri de agenezie sacrală, 9 cazuri cu trisomie 18, 6 cazuri cu triploidie digenică, 4 cazuri de trisomie 13 și 2 cazuri cu agenezie sacrală.

Dintre cazurile cu anomalii de tub neural, au fost 8 cazuri de spina bifida deschisă și 3 cazuri de encefalocel. Au fost 6 cazuri de SBD izolată, și 2 cazuri asociate cu anomalii comozomiale (1 caz cu triploidie digenică și unul cu trisomie 18). Localizările defectului spinal au fost: cervical (1 caz), toracolombar (1 caz), lombosacral (4 cazuri), sacral (2 cazuri). În cazul defectului spinal cervical, diferențierea de un encefalocel cervical a fost dificilă, cazul fiind inclus în grupul spinei bifida. Cazurile de acranie/exencefalie au fost excluse din aceasta analiză, defectul fiind diagnosticat facil prin semne directe în toate cazurile în trimestrul I, așa cum au arătat rezultatele primului studiu⁶.

În 6 din cele 8 cazuri s-au identificat doar 2 din cele trei spații ale fosei posterioare prin lipsa de vizualizare a liniei de separație dintre ventriculul IV și cisterna magna, ceea ce arată că rata de detecție a fost de 75% când am luat în considerare vizualizarea celor 3 spații sau a celor 4 linii (Figura 5, Figura 6).

Ventriculul IV nu a fost vizualizat în 6 cazuri și într-un alt caz diametrul acestuia a fost sub percentila 5, ceea ce arată că rata de detecție este de 75% pentru absența V IV și de 87,5% pentru valorile sub percentila 5.

Cisterna magna nu a fost vizibilă în 6 cazuri, iar în alte 2 cazuri, valorile au fost sub percentila 5. Rata de detecție în cazul acestui parametru a fost de 75% pentru absență și de 100% când am comparat dimensiunile cu valorile din grupul control.

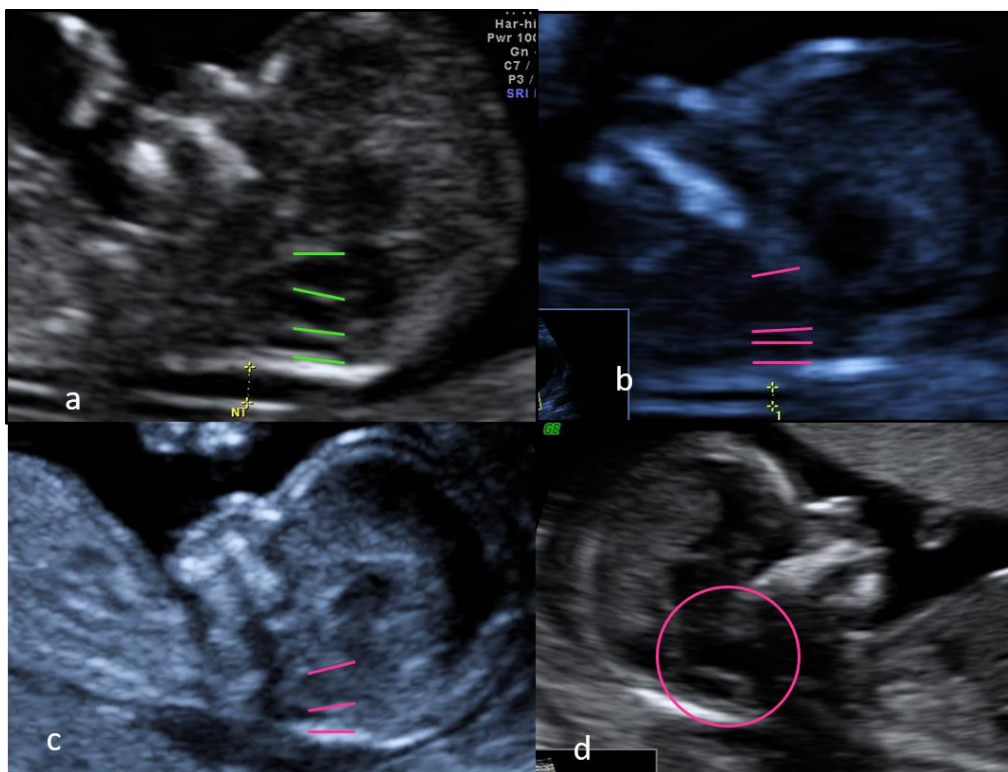


Figura 5. Secțiuni medio-sagitale la 12-13 săptămâni ce evidențiază structurile fosei posterioare: (a) făt normal la care se observă cele 3 spații componente ale FP; (b, c, d) trei cazuri cu spina bifida deschisă: (a) deși cele 3 spații sunt vizibile, se observă reducerea semnificativă a diametrului ventriculului IV; (b, c) se vizualizează doar 2 spații ale fosei posterioare, ventriculul IV nefiind vizibil (colecție personală).

Când am analizat diametrele BS am observat că valorile au fost peste limita de 95 pecentile pentru vârsta gestațională în 5 din 8 cazuri, ceea ce indică o rată de detecție de 62,5% atunci când parametrul este luat în considerare individual (Figura 7).

Diametrul BSOB a fost sub limit percentila 5 pentru vârstă în 7 din cele 8 cazuri cu spina bifida deschisă, rata de detecție a acestui parametru fiind de 87,5% (Figura 7).

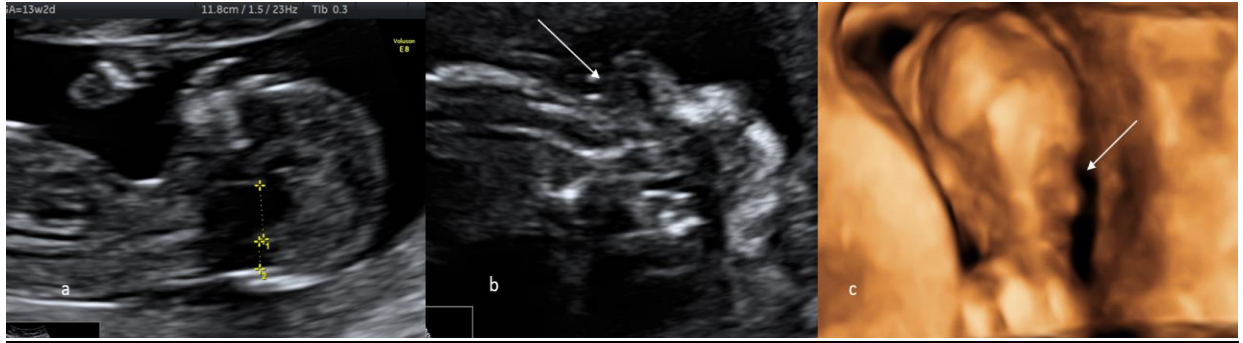


Figura 6. Spina bifida cervicală /encefalocel occipital la 12 -13 săptămâni: (a) secțiune medio-sagitală ce evidențiază structurile fosei posterioare; (b) secțiune longitudinală la nivelul coloanei cervicale demonstrând defectul spinal; (c) reconstrucție 3D de tip rendering ce evidențiază defectul occipital/cervical (colecție personală).

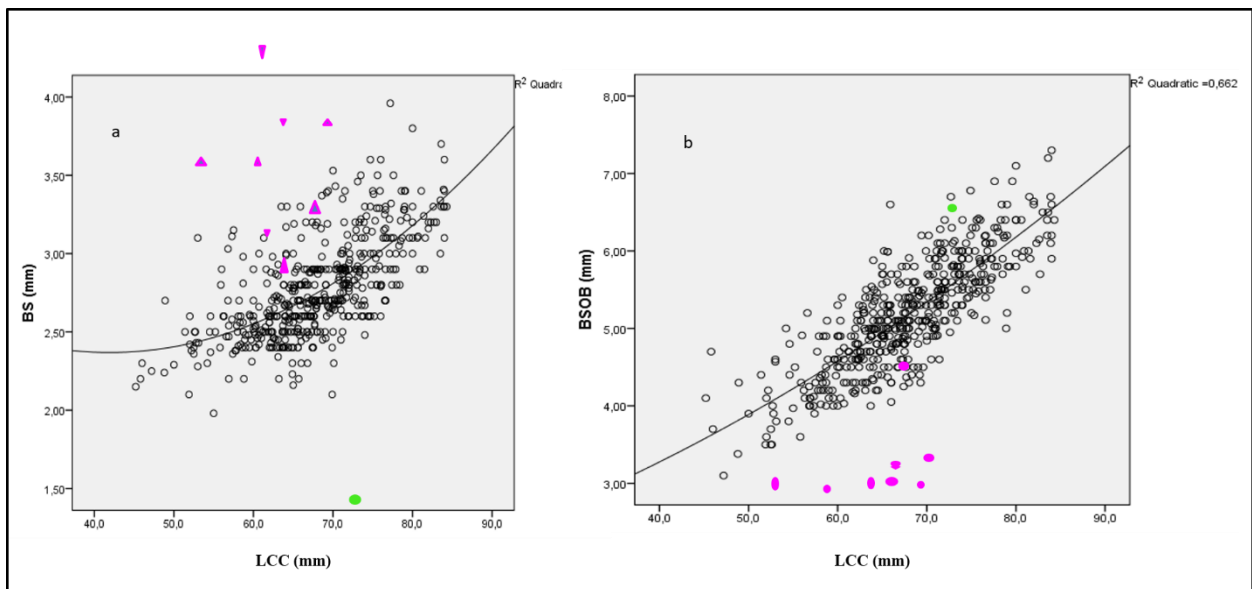


Figura 7. Variația diametrelor BS (a) și BSOB (b) în funcție de LCC în cazurile normale (cercuri goale), spina bifida deschisă (triunghiuri și cercuri roz) și encefalocel parietal (cercuri verzi).

Raportul BS/BSOB a fost supraunitar în toate cazurile, peste percentila 95 în analiza noastră. Astfel, rata de detecție când luăm în considerare raportul BS/BSOB individual a fost de 100% în lotul nostru.

Defectul spinal a fost vizualizat direct la examinarea de 11-14 săptămâni în 4 din 8 cazuri (rata de detecție 50%). În 2 din aceste cazuri, defectul a fost ușor de vizualizat prin asocierea cu alte defecte ale coloanei (cifoscolioză severă) sau prin faptul că defectul spinal în sine era sever (spina bifida toracolombară). În celelalte două cazuri defectul s-a identificat cu dificultate în primul trimestru, când s-a practicat examinarea transvaginală, examinarea detaliată a coloanei fiind realizată ca urmare a aspectului anormal al fosei posterioare. În restul cazurilor, s-a ridicat suspiciunea la examinarea de 11-14, confirmarea realizându-se ulterior la reevaluarea de la 16-18 săptămâni.

Lotul analizat a cuprins un caz cu encefalocel parietal asociat sindromului de benzi amniotice un encefalocel occipital din cadrul sindromului Meckel-Gruber și un caz cu encefalocel frontal.

În cazul encefalocelului parietal (Figura 8) asociat sindromului de benzi amniotice, modificările componentelor fosei posterioare au fost următoarele (Figura 8 a): cele 3 spații componente ale FP (BS, ventriculul IV, CM) au fost vizibile. Diametrul BS a fost sub percentila 5 (cercul verde figura 7 a), diametrul ventriculului IV peste percentila 95, cisterna magna în limite normale. Diametrul BSOB a fost peste percentila 95 (Figura 7 b), iar raportul BS/BSOB subunitar, semnificativ sub percentila 5.



Figura 8 (a) Fosa posterioară în encefalocel parietal la 12 săptămâni în cadrul sindromului de benzi amniotice; (b) fosa posterioara normală(colecție personală)

În cazul **encefalocelului occipital** (Figura 9) se observă modificări ale fosei posterioare similare celor din spina bifida deschisă: complexul V IV-cisterna magna nu se evidențiază, diamateru BS peste percentila a 95-a, dimetrul BS redus, iar raport BS/BSOB supraunitar.

În cazul encefalocelului frontal, structurile fosei posterioare au fost dificil de examinat din cauza poziției și mobilității reduse fetale.

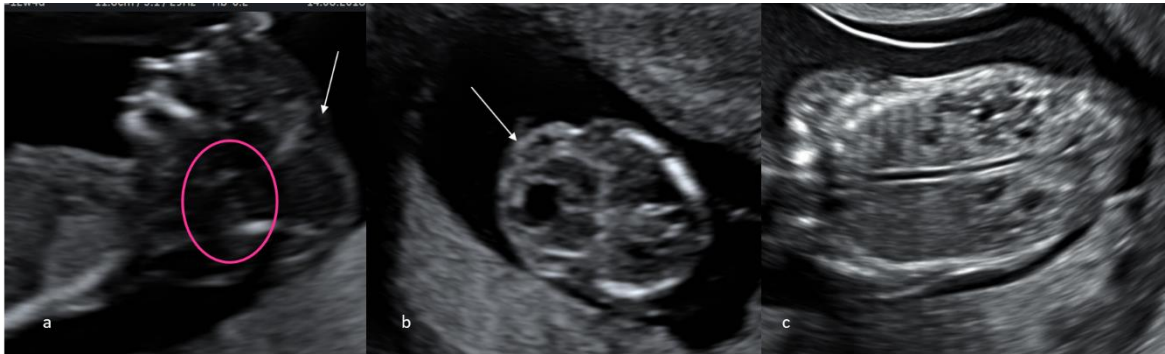


Figura 9. Encefalocel occipital la 12 săptămâni în cadrul sindromului Meckel-Gruber: (a) secțiune medio-sagitală ce demonstrează fosa posterioară cu aspect distorsionat și sacul herniar (săgeată); (b) secțiune transversală craniană ce evidențiază hernierea țesutului cerebral prin defectul osos cranian; (c) secțiune coronală la nivelul rinichilor cu aspect polichistic (colecție personală)

Au fost 2 cazuri cu anomalie Dandy-Walker (Figura 10). În ambele cazuri, cele 3 spații ale FP nu au putut fi vizualizate, prin lipsa identificării complexului ventriculului IV - cisternei magna. Deși valorile BS au fost în limite normale, diametrul BSOB a fost semnificativ mai mare în comparație cu valorile control, situându-se peste percentila 95. Raportul BS/BSOB a fost subunitar, semnificativ scăzut sub percentila 5.

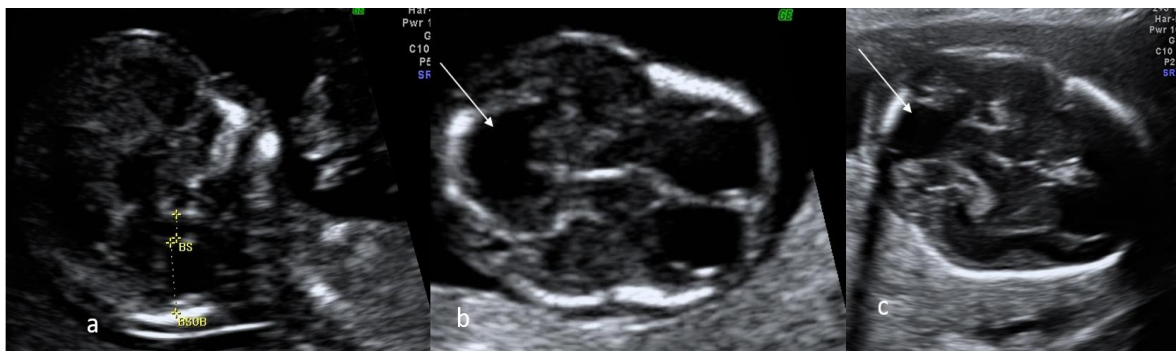


Figura 10. Malformație Dandy-Walker: (a) secțiune medio-sagitală la 13 săptămâni ce evidențiază dimetrele BS și BSOB; (b) secțiune transversală la nivelul craniului ce demonstrează dilatația fosei posterioare la 13 săptămâni; (c) Secțiune transcerebelară la 18 săptămâni ce evidențiază absența vermisului. (colecție personală)

Trisomia 13. Au fost 4 sarcini diagnosticate cu trisomie 13 (Figura 11 a). Cele trei spații componente ale FP nu au fost vizualizate în 2 din cele 4 cazuri (50%) (Figura 11 a) prin lipsa identificării ventriculului IV și a cisternei magna. Tot în aceste cazuri diametrul BS a fost sub percentila 5. Diametrul BSOB a fost crescut peste valoarea prag într-un singur caz (25%), același caz prezentând un raport BS/BSOB sub percentila 5.

Trisomia 18. Au fost 9 cazuri cu trisomie 18, exceptând cazul asociat cu spina bifida deschisă. În 33% din cazuri (3 din 9) ventriculul IV și cisterna magna nu au putut fi identificate. În alte 3 cazuri (33%) ventriculul IV și CM au fost sub percentila 5. Diametrul BS a fost sub percentila 5 în 66% (6 din 9) cazuri. Diametrul BSOB a fost în 2 cazuri sub percentila a 5-a, iar raportul BS/BSOB a fost sub limita inferoară în 2 din 9 cazuri (22%) (Figura 11 b).

Triploidie. Au fost 6 cazuri de triploidie în grupul studiat, excluzând cazul de triploidie asociat cu SBD. În toate cazurile aspectul fosei posterioare a fost modificat, cel mai evident aspect fiind raportul BS/BSOB. Acesta a fost subunitar, situându-se semnificativ sub valoarea prag pentru vârsta în 83% din cazuri, prin scăderea diametrului BS și creșterea diametrului BSOB. În 50% din cazuri (3 din 6), nu s-au vizualizat cele trei spații ale FP (Figura 11 c). În cazurile în care cele 3 spații ale FP au fost vizibile (3 din 3), dimensiunile ventriculului IV au fost peste percentila a 95-a corespunzătoare vârstei. Dimensiunile cisternei magna au fost sub percentila 5 în aceste cazuri (Figura 11 c).

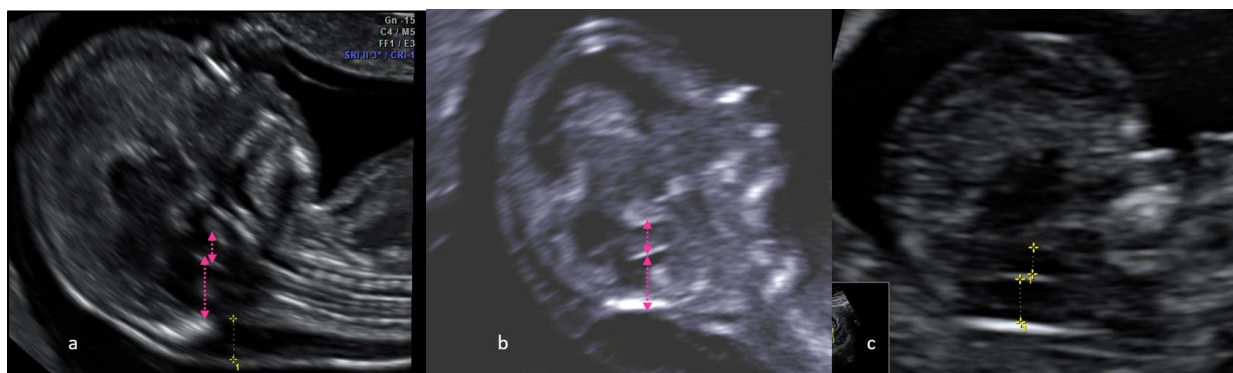


Figura 11. Secțiuni medio-sagitale la 12-13 săptămâni ce demonstrează diametrele BS și BSOB în trisomie 13 (a), trisomie 18 (b) și triploidie diginică (c) (colecție personală).

Au fost 2 cazuri cu spina bifida închisă și 2 cazuri cu agenezie sacrală (sindrom de regresie caudală). În toate aceste cazuri fosa posterioară a avut un aspect normal normal la evaluarea din trimestrul I, cât și la cea din trimestrul al doilea. Din acest grup de anomalii spinale, doar un singur caz (agenezia sacrală) a fost diagnosticat la evaluarea de la 11-14 săptămâni prin vizualizarea directă a defectului spinal.

În cazul grupului cu patologie, cuplul a optat pentru întreruperea cursului sarcinii, cu excepția unui caz cu spina bifida deschisă lombo-sacrală ce a optat pentru continuarea sarcinii și s-a soldat cu nașterea la termen.

Atât primul studiu cât și cel de-al doilea demonstrează că screening-ul pentru spina bifida în trimestrul întâi se poate realiza prin examinarea ecografică a fosei posteroare în secțiune medio-sagitală a profilului fetal. În cazul vizualizării unui aspect normal al celor trei spații componente ale FP, spina bifida deschisă poate fi exclusă cu un grad mare de încredere la 11-14 săptămâni, atunci când examinarea este realizată de un specialist cu experiență.

În studiul nostru absența vizualizării ventriculului IV a avut o rată de detecție de 75%, iar diametrul sub percentila a 5-a, de 87,5%. Scăderea diametrului cisternei magna sau obliterarea ei reprezintă alte semne ale SBD în trimestrul I^{20,21}. Mai mult, studiile arată că obliterarea CM are o rată mai mare de predicție a diagnosticului SBD în comparație cu cea a obliterării V IV²⁰. Acest aspect poate fi explicat prin faptul că inițial are loc dislocarea a lichidului cerebro-spinal de la nivelul cisternei magna, ulterior de la nivelul ventriculului IV, odată cu avansarea sarcinii²². În cazul nostru, rata de detecție în cazul absenței CM a fost de 75%, similară ratei de detecție a V IV, aspect ce poate fi explicat probabil de faptul că vârsta gestațională medie în momentul examinării în cazurile cu SBD a fost de 12 săptămâni și 6 zile, moment în care atât CM cât și V IV sunt obliterate deja. Atunci când au fost luate în considerare valorile CM sub percentila a 5-a, rata de detecție a fost mai mare, de 87,5%.

Creșterea diametrului BS, scăderea distanței BSOB sau modificarea raportului BS/BSOB sunt alte caracteristici ale SBD în trimestrul I analizate în mai multe studii²⁰. În studiul retrospectiv al lui Lachmann⁴ din 2011, ce a examinat 30 cazuri cu SBD, diametrul BS a fost peste percentila 95, în 97% din cazuri. Diametrul BSOB a fost sub percentila a 5-a în 87 % din cazuri, iar raportul BS/BSOB a fost supraunitar în toate cazurile (rată de detecție de 100%)⁴ Rate de detecție similare am obținut și noi în ceea ce privește diametrul BSOB și raportul BS/BSOB. În analiza noastră, rata de

detecrie dimetrului BS a fost doar de 62,5%. Chen²⁰ raportează rate de detecrie pentru BS, BSOB, BS/BSOB de 36%, 90% respectiv 36%. Valorile prag în acest studiu fiind însă percentila a 99-a pentru BS și BS/BSOB și percentila 1 pentru diametrul BSOB.

Un aspect interesant a fost observat în cazul encefalocelului parietal asociat sindromului de benzi amniotice. În acest caz modificările structurilor fosei posterioare fiind mai degrabă similare cu cele observate în malformația Dandy-Walker. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că hernierea structurilor cerebrale are loc cranial, ca urmare deplasare fosei posterioare urmează același sens, în comparație cu restul cazurilor în care are loc o deplasare caudală a structurilor fosei posterioare. Conform datelor publicate, aceasta reprezintă o ipoteză ce nu a mai fost raportată până acum, însă trebuie demonstrată prin studii mai largi.

Este important de precizat ca examinarea directă a coloanei vertebrale prezintă un aspect esențial în diagnosticul spinei bifide în trimestrul I. Vizualizarea directă a defectului spinal este o provocare în trimestrul întâi de sarcină, defectul fiind diagnosticat în cele mai multe cazuri în trimestrul al doilea²⁰. Astfel, când sunt observate modificări ale structurilor fosei posterioare, examinarea detaliată a coloanei în trimestrul I sau la începutul trimestrului II reprezintă singura metodă ce confirmă diagnosticul. Din experiența noastră, mobilitatea fătului în cazurile cu spina bifida este redusă, ceea ce face dificilă evidențierea defectului la prima examinare în cele mai multe cazuri.

Malformația Dandy-Walker este definită ca agenezia completă sau parțială a vermisului cerebelar cu dilatația fosei cerebrale posterioare²³. Cele două cazuri din studiul nostru au prezentat agenezie completă a vermisului și au fost confirmate atât prin examinare RMN în trimestrul II, cât și prin examen anatomo-patologic postmortem. Un caz a fost suspectat la evaluarea ecografică din trimestrul întâi și confirmat la examinarea ecografică din trimestrul al doilea. Al doilea caz a fost diagnosticat în trimestrul II, imaginile evaluării din primul trimestru fiind reanalizate retrospectiv. În ambele cazuri modificările FP sunt semnificative, concordante cu aspectul de dilatație chistică al fosei posterioare. În ambele cazuri diametrul BSOB a fost crescut semnificativ peste percentila 95. În aceste cazuri nu a fost vizualizată linia ecogenică de separare a ventriculului IV de cisterna magna. În ceea ce privește anomaliile cromozomiale precum triploidia, trisomia 18 sau trisomia 13, am observat modificări ale componentelor structurilor fosei posterioare în cele mai multe cazuri, acestea fiind asemănătoare modificărilor din malformația Dandy-Walker. Acest aspect ar

putea fi explicat prin faptul aceste aneuploidii prezintă frecvent asociată această anomalie structurală.

Analizând întreg grupul cu defecte de tub neural și anomalii cromozomiale (excluzând cazurile cu spina bifida închisă și agenezie sacrală) am observat că cele trei spații ale fosei posterioare nu s-au vizualizat în 18 din 32 cazuri, reprezentând 56% din cazuri. În cazurile în care cele 3 spații s-au vizualizat, ventriculul IV și CM au fost semnificativ modificate.

Așa cum au arătat rezultatele primului studiu, printr-o examinarea detaliată sistematică a anatomiei fetale putem diagnostica aproximativ 80% din defecte structurale majore. O evaluare ecografică de către un specialist cu experiență ce exclude anomaliile structurale majore la 11-14 săptămâni, poate reasigura părinții cu un grad crescut de încredere.

În studiul nostru, rata de detecție a anomaliilor SNC a fost de 88%, mai mare în comparație cu datele raportate de alte publicații^{18,19} datorită examinării în mod sistematic a structurilor fosei cerebrale posterioare⁶ și prin evaluarea raportului BS/BSOB. Prin evaluarea combinată a structurilor fosei posterioare de către examinatori cu experiență SBD poate fi diagnostică în majoritatea cazurilor la 11-14 săptămâni, acest aspect fiind demonstrat și de rezultatele celui de-al doilea studiu.

În analiza noastră, examinările ecografice au fost realizate de examinatori cu experiență, ceea ce reprezintă unul din punctele slabe ale studiului. Numarul mic de cazuri cu patologie de tub neural reprezintă o altă limitare a studiului. Examinarea fosei posterioare nu a crescut durata evaluării, fiind realizată în aceeași secțiune de măsurare a translučenței nucale.

Un diagnostic precoce al spinei bifida este important din mai multe puncte de vedere. Majoritatea copiilor cu spina bifida deschisă supraviețuiesc, anomalia asociindu-se însă cu rate crescute de morbiditate și mortalitate în timpul copilăriei. Rezultatele tratamentului chirurgical postnatal dar și posibilitățile de recuperare sunt modeste cu un impact medical și socio-economic pe termen lung. Din aceste motive spina bifida deschisă este singura malformație non-letală ce poate fi luată în considerare pentru întreruperea electivă a sarcinii. Recent, o atenție deosebită s-a acordat tratamentului intrauterin al SBD, aceasta reprezentând prima indicație pentru chirurgie intrauterină în centrele specializate. Rezultatele tratamentul intrauterin sunt influențate și de diagnosticul precoce al spinei bifida în cursul sarcinii²⁴. Astfel, când cuplul decide continuarea sarcinii,

demersurile în vederea tratamentului chirurgical *in utero* în centrele specializate pot fi făcute în timp util.

Un aspect anormal al fosei posterioare poate fi evidențiat la examinarea ecografică de la 11-14 săptămâni și poate exclude spina bifida deschisă atunci când examinarea este realizată de un operator cu experiență. Defectele de tub neural precum spina bifida deschisă sau encefalocelul pot fi diagnosticate sau suspectate cu un grad înalt de încredere la această vârstă print-o metodă sau o combinație de metode ce evaluează FP (vizualizarea celor trei spații, raportul BS/BSOB, sau compararea valorilor cu intervalele de referință). Modificări ale FP sunt observate la această vârstă și în cazul malformaiei Dandy-Walker, sau al aneuploidiilor precum trisomia 13, trisomia 18 sau triploidia.

Referințe

1. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MM, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50:302-314.
2. Chaoui R, Nicolaides KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:133-138.
3. Chaoui R, Nicolaides KH. Detecting open spina bifida at the 11-13 -week scan by assessing intracranial translucency and the posterior brain region: mid-sagittal or axial plane? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:609-612.
4. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Piciarelli G, Nicolaides KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:103-106
5. Vora NL, Romero ST, Ralston SJ, Dugoff L, Kuller GA. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 2016; 128:262-268.
6. Vayna AM, Veduta A, Duta S, Panaitescu AM, Stoica S, Buinoiu N, Nedelea F, Peltecu Gh. Diagnosis of fetal structural anomalies at 11 to 14 weeks. *J Ultrasound Med* 2018;doi: 10.002/jum.14561.
7. Veduta A, Vayna AM, Duta S, et al. The first trimester combined test for aneuploidies- a single center experience [published online ahead of print June 14, 2017]. *J Matern Fetal Neonatal Med*. doi: 10.1080/14767058.2017.1336220.
8. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:116–126.
9. Salomon LJ, Alfirevic A, Bilardo CM, et al. ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:102–113.
10. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R., Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Muniz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348-359.
11. Carvalho JS. Fetal heart scanning in the first trimester. *Prenat Diagn* 2004; 24:1060-1067
12. Allan L, Cook A, Huggon I. First trimester fetal scanning. In: Allan L, Cook A, Huggon I (eds). *Fetal echocardiography- a practical guide*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009:190-202.
13. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:7-15.
14. Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz Jader, Nicolaides KH. The 11-13 -weeks scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:10-14.
15. Sebire N, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:943-946
16. Tabor A, Vestergaard C.H.F, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:19-24.

17. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:16-26.
18. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-3 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31:90-102.
19. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, Antsaklis P, Cotarcea S, Novac L, Cernea N, Antsaklis A. Improved detection rate of structural abnormalities in the first trimester using an extended examination protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:300-309.
20. Chen FC, Gerhardt J, Entezami M, Chaoui R, Henrich W. Detection of spina bifida by first trimester screening – results of the prospective multicenter Berlin IT-study. *Ultraschall in Med* 2017; 38:151-157.
21. Fong KW, Toi A, Okun N et al. Retrospectiv review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 630-634.
22. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JI, Devoto Lc, Otayza F. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Childs nerv Syst* 2017; 33: 1083-1099.
23. Volpe P, Contro E, Fanelli T, Mutto B, Pilu G, Gentile M. Appearance of fetal posterior fossa at 11-14 weeks in fetuses with Dandy-Walker malformation or chromosomal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:720-725.
24. Adzick N Scott. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 9-14.

